

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 617 047**

②1 N° d'enregistrement national : **87 08828**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 9/48; C 07 C 49/317, 49/327.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23 juin 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 52 du 30 décembre 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI, Société Anonyme et LABORA-  
TOIRES FOURNIER, Société Anonyme. — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : Pierre Buri ; Claude Mikler ; Philippe Bar-  
thélémy.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Composition de gélatine résistant au tannage, capsules à base de cette composition et leur application pharmaceu-  
tique, notamment au fénofibrate.

⑤7 La composition de gélatine, résistant au tannage dû,  
notamment, à la présence de fonctions aldéhydes dans les  
produits encapsulés, est constituée de gélatine et d'un dérivé  
d'ammonium comme  $\text{NH}_4\text{OH}$  ou  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  ou d'un dérivé  
sulfitique, comme  $\text{NaHSO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$ , ou de leurs mé-  
langes.

Cette composition est utile à la préparation de capsules  
dures, de capsules molles ou de microcapsules; les produits  
enrobés peuvent être des compositions pharmaceutiques, des  
herbicides, des arômes, des parfums, des colorants ou des  
colles.

Application à l'obtention de capsules dures de fénofibrate.

FR 2 617 047 - A1

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

"Composition de gélatine résistant au tannage, capsules à base de cette composition, et leur application pharmaceutique, notamment au fénofibrate"

05 La présente invention concerne une composition à base de gélatine, dont la gélatine est spécialement traitée pour résister aux agents tannants, les capsules préparées avec cette composition et l'utilisation de celles-ci pour encapsuler des compositions notamment pharmaceutiques.

10 L'utilisation de capsules à base de gélatine est largement répandue dans le domaine pharmaceutique sous forme de capsules dures, de capsules molles ou de microcapsules. On utilise aussi la gélatine pour enrober des arômes et des parfums ou des herbicides, des fongicides, des insecticides, ou encore pour préparer des microbilles sensibles à la pression contenant des encres, des colo-  
15 rants ou des colles.

Un problème rencontré dans ces applications est la stabilité de l'enveloppe de gélatine ; en effet, lorsque la nature des produits enrobés est telle qu'ils peuvent réagir sur les fonctions libres de la gélatine et notamment sur les groupes amines des aminoacides qui forment le squelette de cette protéine, l'enveloppe  
20 durcit et devient fragile, et peut même se craqueler ; en outre, sa solubilité et sa vitesse de dissolution en milieu aqueux diminuent ce qui est, notamment dans le cas des applications pharmaceutiques, un inconvénient majeur.

25 Diverses solutions ont été proposées pour éviter ce phénomène de tannage et notamment dans la demande de brevet japonais publiée le 20 août 1986 sous le numéro 61-186315, l'utilisation d'une gélatine modifiée par succinylation pour fabriquer des capsules de gélatine dures devant être remplies avec une composition  
30 antibiotique à base d'un macrolide porteur d'une fonction aldéhyde ; il est indiqué dans cette demande que la déformation de la capsule et la diminution avec le temps de sa vitesse de désintégration in vivo, dues à la réaction des fonctions carbonyles des macrolides sur les fonctions amines de la gélatine durant le  
35 stockage, sont ainsi supprimées.

Par ailleurs, dans EP-A-121321, on préconise l'utilisation d'un mélange de gélatine, de sorbitol et de sorbitanne pour former l'enveloppe de capsules molles qui contiendront du polyéthylèneglycol comme excipient liquide, pour supprimer la fragilisation de la capsule au cours du stockage.

La présente invention apporte une solution simple au problème de l'éclatement ou du rétrécissement pendant le stockage et de la conservation de la solubilité aqueuse, des capsules dans lesquelles sont introduits des produits dont la nature est à l'origine d'un tannage de la gélatine. Les produits introduits, selon l'invention, pour éviter la dégradation des caractéristiques des capsules sont bien connus en eux-mêmes, et leur administration chez l'homme à faible dose est sans problème, ce qui est un avantage lorsque les capsules sont utilisées pour des formes pharmaceutiques.

Les capsules, selon l'invention, sont préparées avec de la gélatine dans laquelle a été introduit de l'hydroxyde ou un sel d'ammonium, un sel sulfitique ou un mélange de ces composés. Comme sel d'ammonium, on peut utiliser un sel d'acide minéral ou organique, tel qu'un halogénure d'ammonium, ou un carboxylate d'ammonium, tel que l'acétate d'ammonium. Le sel sulfitique peut être par exemple un sulfite ou bisulfite de sodium ou d'ammonium.

On sait qu'il existe deux grands types de gélatine : la gélatine acide ou de type A qui est obtenue par action d'un acide, en général l'acide sulfurique, sur un collagène de diverses origines (os, peaux des bovins et ovins), et la gélatine basique de type B, qui est obtenue la plupart du temps par action de  $\text{Ca(OH)}_2$  sur un collagène. Le point isoélectrique de la gélatine de type A est de 8,5 environ, celui de la gélatine de type B est de 5 environ. Ces points isoélectriques sont mesurés sur les gélatines A ou B, déminéralisées qui sont obtenues par traitement des gélatines brutes par des résines échangeuses d'ions acides et basiques. Les deux types de gélatine peuvent être utilisés dans la présente invention ; on préfère toutefois la gélatine de type B, qui comporte moins de fonctions amines libres susceptibles de réagir sur

les fonctions aldéhydes, que celle de type A. Si l'on utilise cette dernière, la quantité d'additif, ammonium ou sulfite, doit être plus importante que pour le type B.

05 Les additifs, selon l'invention, seront introduits dans la gélatine soit au cours de sa fabrication, soit au moment de la préparation des capsules qui s'effectuera par une méthode classique.

10 La quantité d'additif introduit variera en fonction de la nature de l'additif et la concentration des produits tannants qui seront encapsulés. En général, on ajoute de 2 g à 10 g de  $[\text{NH}_4]$  par kg de gélatine et par exemple de 4 à 15 g de  $\text{NH}_4\text{OH}$  ou de 10 à 25 g de  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ , ou on ajoute 0,1 g à 4 g de  $[\text{SO}_2]$ , soit par exemple de 0,15 à 6 g de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  ou 0,18 g à 7,2 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$  par kg de gélatine, ou encore de 1 à 2 g de  $[\text{NH}_4]$  avec 0,05 à 0,5 g de  $[\text{SO}_2]$  par kg de gélatine.

15 L'enveloppe des capsules dures pourra contenir en outre, de façon classique, des charges colorantes et un tensioactif, tandis que, dans le cas des capsules molles, l'enveloppe contiendra aussi un plastifiant comme le glycérol.

20 Par ailleurs, des colorants, des opacifiants, des anti-oxydants et des conservateurs, tels qu'un ascorbate ou un ester d'acide parahydroxybenzoïque, pourront être ajoutés.

25 L'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques présentées sous forme de capsules à base d'une gélatine traitée selon l'invention et enrobant des produits, solides ou non, comportant des fonctions aldéhydes ou susceptibles de libérer ces fonctions dans le temps. Ces produits peuvent être des principes actifs, des excipients ou des impuretés présentes lors du remplissage de la capsule ou qui se forment au cours du temps.

30 Les capsules, selon l'invention, sont particulièrement utiles dans le domaine pharmaceutique lorsque les excipients sont des huiles végétales, des polyoxyéthylènes glycols et leurs dérivés, comme des glycérides polyoxyéthylénés, glycosylés ou non, des cires naturelles ou synthétiques ou des polysaccharides. On  
35 sait en effet que ces composés peuvent contenir des impuretés por-

teuses de fonctions aldéhydes dont la quantité augmente avec le temps, ce qui entraîne une diminution de la vitesse de désintégration de la capsule et donc une évolution de la biodisponibilité du principe actif.

05 Dans ce qui suit, on décrit des exemples de réalisation de l'invention.

A titre d'exemple non limitatif de composition pharmaceutique présentée sous forme de gélules à base d'une gélatine traitée selon l'invention, on a réalisé des compositions de fénofibrate  
10 (principe actif utile dans le traitement des hypercholestérolémies et hyperlipidémies) avec des excipients contenant des résidus aldéhydiques. On a obtenu des gélules stables dans le temps avec des compositions comprenant du fénofibrate, du diméthylisosorbide, un agent tensioactif et éventuellement un agent gélifiant. Plus  
15 précisément, on a obtenu d'excellents résultats avec une composition comprenant du fénofibrate, du diméthylisosorbide, des glycérides oléiques polyoxyéthylénés et de la silice colloïdale.

#### EXEMPLE 1

20 On ajuste à 6,52 le pH d'une solution à 60°C à 40 g/l de gélatine, chaulée, déminéralisée, de point isoélectrique 5 et force en gelée de 266 blooms par addition d'ammoniaque.

On fige la gélatine par refroidissement, l'isole et la sèche à l'air chaud dans un tunnel de séchage puis la réduit en  
25 poudre. Cette poudre est utilisée pour préparer de façon classique des gélules dures transparentes de taille 1.

On remplit ces gélules avec un mélange contenant 100 mg de fénofibrate, 0,28 ml de diméthylisosorbide, 0,12 ml de LABRAFIL® M 1944 CS (glycérides oléiques polyoxyéthylénés) et 0,016 mg  
30 d'AEROSIL® (silice colloïdale). La teneur des excipients (diméthylisosorbide, LABRAFIL® et AEROSIL®) en résidus aldéhydiques est supérieure à 200 ppm.

On procède à des essais de stabilité des gélules en comparaison avec des gélules non traitées, chacun des lots (gélules  
35 traitées selon l'invention et gélules non traitées) étant divisé en

deux sous-unités et placé dans les conditions de stockage suivantes : 1 lot à 22°C et 50 % d'humidité relative et 1 lot à 37°C et 50 % d'humidité relative.

05 On mesure les cinétiques de libération du principe actif (fénofibrate) au temps zéro et après un mois de stockage. On utilise la méthode de la pale tournante USP XXI, la gélule étant maintenue au fond du ballon à l'aide d'un support lesté. La vitesse de rotation est de 120 tours/minute. Le milieu de libération est constitué d'un litre de suc gastrique artificiel RS Ph. Helv. V1 additionné de 0,1 mole/l de laurysulfate de sodium et  
10 maintenu à 37°C. Le dosage du principe actif est effectué par spectrophotométrie UV.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 1 où T 50 % est le temps (en minutes) nécessaire à la libération de 50 %  
15 du principe actif et T 75 % est le temps nécessaire à la libération de 75 % du principe actif, le type de gélules N étant les gélules témoins (non traitées) et le type de gélules T étant les gélules traitées selon l'invention.

20

TABLEAU 1

	:	:	: TEMPERATURE 22°C		: TEMPERATURE 37°C		:		
	:	TYPE DE	:	TEMPS	:-----:-----:-----:			:	
	:	GELULES	:	(MOIS)	: T 50 %	: T 75 %	: T 50 %	: T 75 %	:
25	:		:		:-----:-----:-----:			:	
	:		:	0	: 4	: 7	: 4	: 7	:
	:	N	:		:	:	:	:	:
	:		:	1	: 13	: 14	: 12	: 78	:
	:		:	0	: 4	: 7	: 4	: 7	:
30	:	T	:		:	:	:	:	:
	:		:	1	: 5	: 8	: 16	: 22	:

EXEMPLE 2

On prépare des gélules dures de taille 1 en ajoutant à une  
35 solution aqueuse à 30 g/l de gélatine (point isoélectrique 5, force

en gelée 242 blooms) un bisulfite de sodium à raison de 0,25 g de  $\text{SO}_2$  par kg de gélatine.

Ces gélules sont remplies avec le mélange décrit à l'exemple 1 et placées dans les conditions de stockage indiquées dans cet exemple. Les résultats obtenus sur les cinétiques de libération du produit actif sont ceux indiqués au tableau 2 ci-après.

TABLEAU 2

10	:	:	:	TEMPERATURE 22°C	:	TEMPERATURE 37°C	:
	:	TYPE DE	:	TEMPS	:	:	:
	:	GELULES	:	(MOIS)	:	T 50 %	:
	:	:	:	:	:	T 75 %	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	0	:	4	:
	:	:	:	:	:	7	:
	:	:	:	:	:	4	:
	:	:	:	:	:	7	:
15	:	N	:	:	:	:	:
	:	:	:	1	:	13	:
	:	:	:	:	:	14	:
	:	:	:	:	:	12	:
	:	:	:	:	:	78	:
	:	:	:	0	:	4	:
	:	:	:	:	:	7	:
	:	:	:	:	:	4	:
	:	:	:	:	:	7	:
	:	T	:	:	:	:	:
	:	:	:	1	:	6	:
	:	:	:	:	:	15	:
	:	:	:	:	:	6	:
	:	:	:	:	:	16	:

20

Par ailleurs, on a estimé la solubilité et la vitesse de désintégration en milieu aqueux de capsules de l'invention en étudiant la dissolution d'éprouvettes constituées des compositions de gélatine traitées selon l'invention.

25

Ces éprouvettes sont réalisées par étalement d'une solution de la composition de gélatine à 300 g/l à 50°C sur un support polyester (Terphane®), suivi d'un figeage par refroidissement et séchage à 27°C et 37 % d'humidité relative.

30

Les éprouvettes de 0,1 mm d'épaisseur, pesant environ 400 mg, sont laissées pendant 10 jours dans 30 ml de polyéthylène glycol 400, pur ou contenant 100 ou 500 ppm par rapport à la gélatine de formol, introduit sous forme de solution aqueuse à 27 % ; elles sont ensuite rincées à l'eau déminéralisée, et introduites pendant 15 minutes dans 40 ml d'eau à 37°C. La quantité de gélatine

35

passée en solution aqueuse est déterminée par un test au biuret :

On introduit 2 ml de la solution à doser dans 8 ml d'une solution contenant 0,9 g de tartrate de sodium et de potassium, 0,3 g de sulfate de cuivre, 2,25 g de KOH et 0,5 g d'IK pour 100 ml ; la densité optique du mélange est lue à 550 nm, par rapport à un essai à blanc, sans gélatine. Chaque valeur prise en compte pour le calcul de la quantité de gélatine dissoute est la moyenne de 3 éprouvettes. Le pourcentage de dissolution est calculé sur la base de la différence des densités optiques mesurées pour les éprouvettes traitées au polyéthylène glycol en l'absence ou en présence de formol.

On a vérifié, après le traitement au polyéthylène glycol, par des essais de pliage, que les éprouvettes n'étaient pas devenues cassantes.

15

### EXEMPLE 3

On prépare 100 ml d'une solution aqueuse de gélatine avec 30 g de gélatine d'ossein chaulée de point isoélectrique 4,9 et force en gelée 245 blooms (déterminé par la méthode AOAC).

Après 30 minutes de gonflement, on porte le mélange à 40°C pour dissoudre la gélatine et on introduit une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2,72 N) pour ajuster le pH aux valeurs figurant dans le tableau 3.

La solution chaude est utilisée telle que pour préparer les éprouvettes et les essais de dissolution effectués comme précédemment décrit. Les résultats des essais de dissolution figurent dans le tableau 3.



TABLEAU 3

	:	:	:	DENSITE OPTIQUE MESUREE	:	Pourcen-	:
05	:	pH de la	:	Quantité	:	:	tage de
	:	solution de	:	de $[NH_4]$	:	0 ppm HCHO*	:
	:	gélatine	:	par kg de	:	500 ppm	:
	:	:	:	gélatine	:	HCHO	:
	:	:	:	:	:	dissoute	:
	:	:	:	:	:	après	:
	:	:	:	:	:	traitement:	:
10	:	:	:	:	:	avec HCHO	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	4,9	:	0	:	0,51	:
	:	:	:	:	:	0,45	:
	:	:	:	:	:	88,2 %	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	6	:	2,650 g	:	0,438	:
	:	:	:	:	:	0,415	:
	:	:	:	:	:	95 %	:
15	:	6,5	:	3,100 g	:	0,5	:
	:	:	:	:	:	0,495	:
	:	:	:	:	:	99 %	:
	:	7	:	3,700 g	:	0,485	:
	:	:	:	:	:	0,480	:
	:	:	:	:	:	99 %	:
	:	8	:	5,250 g	:	0,500	:
	:	:	:	:	:	0,510	:
	:	:	:	:	:	100 %	:

\* la gélatine est entièrement dissoute.

20

EXEMPLE 4

On prépare des solutions de gélatine comme dans l'exemple précédent mais on introduit cette fois une solution aqueuse d'acé-  
 25 tate d'ammonium à 20 g/l pour obtenir les concentrations en  $[NH_4]$  figurant dans le tableau 4, où sont portés les résultats des essais de dissolution des éprouvettes.

TABLEAU 4

	:	:	DENSITE OPTIQUE MESUREE	:	Pourcentage de	:
	:	Quantité de	:	:	gélatine	:
05	:	[NH <sub>4</sub> ] par kg	:	0 ppm HCHO*	:	500 ppm HCHO
	:	de gélatine	:	:	:	dissoute après
	:	:	:	:	:	traitement avec
	:	:	:	:	:	HCHO
	:	:	:	:	:	:
	:	2,650 g	:	0,438	:	0,415
	:	:	:	:	:	95 %
10	:	3,100 g	:	0,440	:	0,431
	:	:	:	:	:	98 %
	:	3,700 g	:	0,440	:	0,439
	:	:	:	:	:	100 %

\* la gélatine est entièrement dissoute.

15

## EXEMPLE 5

On traite une solution aqueuse de gélatine (de point iso-électrique 5 et de force en gelée 242 blooms (AOAC) à la concentration de 300 g/l avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à 2,2 %, pour obtenir les concentrations en [SO<sub>2</sub>] figurant dans le tableau 5, après avoir éventuellement ajusté le pH de la solution de gélatine de départ par addition de NH<sub>4</sub>OH ; lorsque le pH est supérieur à 6, le métabisulfite n'est pas totalement soluble. Les résultats des essais de dissolution des éprouvettes traitées figurent dans le tableau 5.

25

TABLEAU 5

	:	:	:	DENSITE OPTIQUE	:	Pourcentage	:
	:	pH	:	g de [SO <sub>2</sub> ]	:	de dissolu-	:
30	:	:	:	par kg de	:	0 ppm HCHO*	:
	:	:	:	gélatine	:	500 ppm HCHO	:
	:	:	:	:	:	tion après	:
	:	:	:	:	:	traitement	:
	:	:	:	:	:	avec HCHO	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	5	:	0,1 g	:	0,510	:
	:	:	:	:	:	0,505	:
	:	:	:	:	:	99 %	:
35	:	5	:	0,2 g	:	0,515	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	99 %	:

TABLEAU 5 (suite)

	:	:	:	DENSITE OPTIQUE	:	Pourcentage	:
	:	pH	:	g de $[SO_2]$	:	de dissolu-	:
05	:	:	:	par kg de	:	tion après	:
	:	:	:	0 ppm HCHO*	:	500 ppm HCHO	:
	:	:	:	gélatine	:	traitement	:
	:	:	:	:	:	avec HCHO	:
<hr/>							
	:	5	:	1,5 g	:	0,510	:
	:	5,8	:	0,1 g	:	0,420	:
10	:	:	:	:	:	:	:
	:	5,8	:	0,2 g	:	0,421	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	5,8	:	1,5 g	:	0,366	:
15	:	6,5	:	0,1 g	:	0,425	:
	:	6,5	:	0,2 g	:	0,325	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	6,5	:	1,5 g	:	0,375	:
	:	:	:	:	:	0,345	:
	:	:	:	:	:	96 %	:
	:	:	:	:	:	97 %	:
	:	:	:	:	:	98 %	:
	:	:	:	:	:	96 %	:
	:	:	:	:	:	93 %	:
	:	:	:	:	:	91 %	:
	:	:	:	:	:	92 %	:

20 \* dissolution totale de la gélatine

Lorsqu'on a ajusté le pH à 5,8 par addition de NaOH au lieu de  $NH_4OH$ , on a obtenu des résultats sensiblement équivalents à ceux du tableau 5 alors que, sans addition de  $[SO_2]$ , le pourcentage de dissolution est de 89 %.

25 Les résultats sont aussi équivalents lorsque l'on ajoute  $[SO_2]$  sous forme de  $(NH_4)_2SO_3$  ou  $NaHSO_3$ .

#### EXEMPLE 6

30 On prépare comme à l'exemple 3 une solution de gélatine à 300 g/l dont on ajuste le pH par addition d'une solution aqueuse de NaOH concentrée ; on introduit en outre de l'acétate d'ammonium dans les proportions mentionnées dans le tableau 6, où figurent les résultats des essais de dissolution des éprouvettes préparées avec

35 les différentes solutions de gélatine.

On vérifie ainsi que l'influence de  $[\text{NH}_4]$  est d'autant moins marquée que le pH est plus élevé.

TABLEAU 6

05	:	:	:	DENSITE OPTIQUE	:	Pourcentage :
	:	pH avant	:	g de $[\text{NH}_4]$ :	:	de dissolu-
	:	addition	:	par kg de :	0 ppm $\text{HCHO}^*$ :	500 ppm :
	:	de	:	gélatine :	:	$\text{HCHO}$ :
10	:	$\text{CH}_3\text{COONH}_4$	:	:	:	avec $\text{HCHO}$ :
	:	:	:	:	:	:
	:	5	:	0	:	-
	:	5	:	2,65	:	0,438
	:	5	:	3,1	:	0,431
15	:	5	:	3,7	:	0,439
	:	6	:	2,65	:	0,430
	:	6,5	:	3,1	:	0,432
	:	7	:	3,7	:	0,420

20 \* dissolution totale de la gélatine

REVENDEICATIONS

- 05 1. Composition pour la préparation de capsules de gélatine résistant au tannage par les produits encapsulés, caractérisée en ce que la gélatine contient un dérivé d'ammonium, et/ou un dérivé sulfitique.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 4 g à 15 g de  $\text{NH}_4\text{OH}$  par kg de gélatine.
- 10 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient de 10 g à 25 g d'acétate d'ammonium par kg de gélatine.
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,1 à 4 g de  $[\text{SO}_2]$  introduit sous forme de métabisulfite, bisulfite ou sulfite.
- 15 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la préparation de capsules dures, caractérisée en ce qu'elle contient en outre des charges, des colorants et un tensio-actif.
- 20 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la préparation de capsules molles, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un plastifiant.
7. Capsules de gélatine préparées avec une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 25 8. Forme pharmaceutique constituée de capsules selon la revendication 7, contenant au moins un principe actif et des excipients dont les impuretés ou produits de décomposition présentent des fonctions aldéhydes.
9. Forme pharmaceutique selon la revendication 8 comprenant du fénofibrate en tant que principe actif.
- 30 10. Forme pharmaceutique selon la revendication 9 comprenant du diméthylisosorbide, un agent tensioactif et éventuellement un agent gélifiant en tant qu'excipients.
- 35 11. Forme pharmaceutique selon la revendication 10 comprenant du diméthylisosorbide, des glycérides oléiques polyoxyéthylés et de la silice colloïdale.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**